

14. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 02 SEP 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月 2 4 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 2 6 2 2 6  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 4 2 6 2 2 6 ]

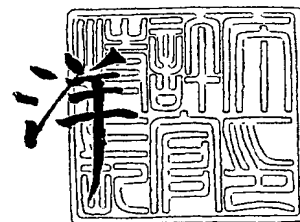
出      願      人            日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2 0 0 4 年    8 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 5 0 0 9



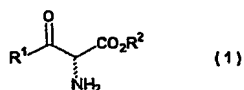
**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** 4643000  
**【提出日】** 平成15年12月24日  
**【あて先】** 特許庁長官 殿  
**【国際特許分類】** B01J 31/24  
**【発明者】**  
     **【住所又は居所】** 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1 - 3 3  
     **【氏名】** 濱田 康正  
**【発明者】**  
     **【住所又は居所】** 千葉市稲毛区穴川 3 - 1 1 - 7 8 ハイムシイナ 1 0 7  
     **【氏名】** 牧野 一石  
**【特許出願人】**  
     **【識別番号】** 000003986  
     **【氏名又は名称】** 日産化学工業株式会社  
     **【代表者】** 藤本 修一郎  
     **【電話番号】** 047-465-1120  
**【先の出願に基づく優先権主張】**  
     **【出願番号】** 特願2003-272637  
     **【出願日】** 平成15年 7月10日  
**【手数料の表示】**  
     **【予納台帳番号】** 005212  
     **【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
     **【物件名】** 特許請求の範囲 1  
     **【物件名】** 明細書 1  
     **【物件名】** 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

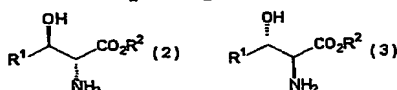
式 (1)

【化 1】



[式中、 $\text{R}^1$  は、 $\text{C}_{1-20}$  アルキル基（該 $\text{C}_{1-20}$  アルキル基は $\text{C}_{4-12}$  芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{C}_{4-12}$  芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基（該 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基及び $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基は、 $\text{C}_{4-12}$  芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味し、 $\text{R}^2$  は、 $\text{C}_{1-20}$  アルキル基（該 $\text{C}_{1-20}$  アルキル基は $\text{C}_{4-12}$  芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{C}_{4-12}$  芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味する。] で表される  $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式 (2) 又は式 (3)

【化 2】



[式中、 $\text{R}^1$  及び $\text{R}^2$  は、前記と同じ意味を示す。] で表される光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 2】

触媒的不斉水素化反応に使用される触媒が、光学活性ホスフィン配位子を有する、周期表第VIII族の遷移金属錯体である請求項 1 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

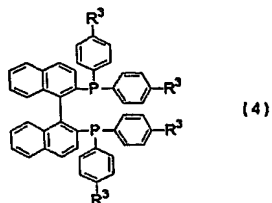
## 【請求項 3】

周期表第VIII族の遷移金属がルテニウム、イリジウム又はロジウムであり、光学活性ホスフィン配位子が光学活性 2 座ホスフィン配位子である請求項 2 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 4】

周期表第VIII族の遷移金属がルテニウムであり、光学活性 2 座ホスフィン配位子が式 (4)

## 【化 3】



(式中、 $R^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)である請求項3記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項5】

遷移金属錯体が $RuHX^1(R^3-BINAP)_2$ 、 $RuX^2_2(R^3-BINAP)$ 又は $Ru_2Cl_4(R^3-BINAP)_2(Et_3N)$ (式中、 $R^3-BINAP$ は式(4)で表される光学活性2座ホスフィン配位子を意味し、 $X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ $Cl$ 、 $ClO_4$ 、 $BF_4$ 、 $PF_6$ 、 $OCOCH_3$ 、 $OCOCF_3$ 、 $OCO-t-Bu$ 又は $OSO_2CF_3$ を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。)である請求項4記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項6】

遷移金属錯体が $RuX^2_2(R^3-BINAP)$ (式中、 $X^2$ 及び $R^3-BINAP$ は前記と同様であり、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。)である請求項5記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

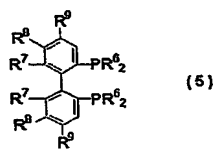
## 【請求項7】

$X^2$ が $Cl$ であり、N,N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位された $RuX^2_2(R^3-BINAP)$ を用いる請求項6に記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項8】

周期表第VIII族の遷移金属がイリジウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が $R^3-BINAP$ ( $R^3-BINAP$ は、前記と同じ意味を表す。)又は式(5)

## 【化 4】



(式中、 $R^6$ は、フェニル基、ナフチル基(該フェニル基及びナフチル基は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい。)、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味し、 $R^7$ は、メチル基又はメトキシ基を意味し、 $R^8$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基又は塩素原子を意味し、 $R^9$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)で表される化合物である請求項3記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。


## 【請求項9】

反応系中に酢酸塩を加える請求項8記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項10】

遷移金属錯体を調製する際、ヨウ素化合物を添加する請求項9記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項11】



光学活性 2 座ホスフィン配位子が式 (5) で表される化合物である請求項 10 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 12】

遷移金属錯体を調製する際、 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (式中、cod は、1,5-シクロオクタジエンを意味する。) を使用する請求項 11 記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 13】

酸が強酸である請求項 1 ~ 12 の何れかに記載の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医・農薬の中間体として有用である光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体は、医・農薬等の生理活性物質をはじめとする、種々のファインケミカルで有用な化合物の重要な中間体である。

## 【0003】

光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法としては、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体触媒を用いる触媒的不斉水素化反応により、ラセミの  $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を不斉水素化し、シン選択的に光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法が知られていた（例えば非特許文献1及び2並びに特許文献1参照。）。

## 【0004】

一方、オレフィン、ケトン及びイミン類の遷移金属触媒による不斉水素化反応はよく知られていた。（例えば非特許文献3参照。）。

【特許文献1】特開平06-80617号公報

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, p. 9134-9135

【非特許文献2】SYNTHESIS, 1992, p. 1248-1254

【非特許文献3】R. Noyori ed. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, (1994) Jhon Wiley &amp; Sons, Inc, New York

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

非特許文献1及び2並びに特許文献1に記載の方法は、光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のシン体を選択的に製造する方法としては優れているものである。

## 【0006】

しかし、逆に光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を直接製造することはできないため、アンチ体を製造するためには、一旦シン体を製造し、一方の立体を反転させなければならなかった。

## 【0007】

そのため、直接光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法が望まれていた。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明者らは、直接光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法について鋭意検討を重ねた結果、アミノ基が無置換である  $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、触媒的不斉水素化反応により水素化することにより容易にアンチ体の光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体が選択的に得られることを見出し、本発明を完成させた。

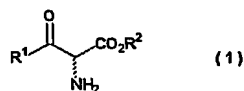
## 【0009】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

## 【0010】

## 【化1】

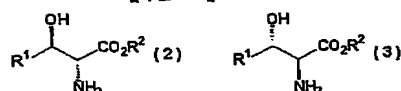


## 【0011】

[式中、 $\text{R}^1$ は、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基（該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基及び $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基は、 $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味し、 $\text{R}^2$ は、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、触媒的不斉水素化反応により水素化することの特徴とする、式（2）又は式（3）]

## 【0012】

## 【化2】



## 【0013】

[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、前記と同じ意味を示す。]で表される光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0014】

2. 触媒的不斉水素化反応に使用される触媒が、光学活性ホスフィン配位子を有する、周期表第VIII族の遷移金属錯体である1. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0015】

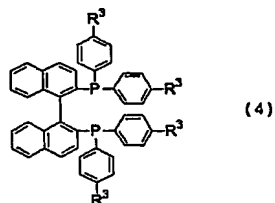
3. 周期表第VIII族の遷移金属がルテニウム、イリジウム又はロジウムであり、光学活性ホスフィン配位子が光学活性2座ホスフィン配位子である2. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0016】

4. 周期表第VIII族の遷移金属がルテニウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が式（4）

## 【0017】

## 【化3】



## 【0018】

(式中、 $R^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)である3. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0019】

5. 遷移金属錯体が $RuHX^1(R^3-BINAP)_2$ 、 $RuX^2_2(R^3-BINAP)$ 又は $Ru_2Cl_4(R^3-BINAP)_2(Et_3N)$ (式中、 $R^3-BINAP$ は式(4)で表される光学活性2座ホスフィン配位子を意味し、 $X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ $Cl$ 、 $ClO_4$ 、 $BF_4$ 、 $PF_6$ 、 $OCOCH_3$ 、 $OCOCF_3$ 、 $OCO-t-Bu$ 又は $OSO_2CF_3$ を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。)である4. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0020】

6. 遷移金属錯体が $RuX^2_2(R^3-BINAP)$ (式中、 $X^2$ 及び $R^3-BINAP$ は前記と同様であり、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 又は $ZnCl_2$ で更に配位されていてもよい。)である5. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0021】

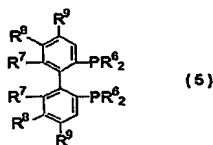
7.  $X^2$ が $Cl$ であり、N,N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位された $RuX^2_2(R^3-BINAP)$ を用いる6.に記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0022】

8. 周期表第VIII族の遷移金属がイリジウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が $R^3-BINAP$ ( $R^3-BINAP$ は、前記と同じ意味を表す。)又は式(5)

## 【0023】

## 【化4】



## 【0024】

(式中、 $R^6$ は、フェニル基、ナフチル基(該フェニル基及びナフチル基は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい。)、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味し、 $R^7$ は、メチル基又はメトキシ基を意味し、 $R^8$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基又は塩素原子を意味し、 $R^9$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)で表される化合物である3. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0025】

9. 反応系中に酢酸塩を加える8. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0026】

10. 遷移金属錯体を調製する際、ヨウ素化合物を添加する9. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。



## 【0027】

11. 光学活性2座ホスフィン配位子が式(5)で表される化合物である10. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0028】

12. 遷移金属錯体を調製する際、 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (式中、codは、1,5-シクロオクタジエンを意味する。)を使用する11. 記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【0029】

13. 酸が強酸である1. ~ 12. の何れかに記載の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。  
に関するものである。

## 【0030】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

## 【0031】

尚、本発明中「n」はノルマルを「i」はイソを「s」はセカンダリーを「t」はターシャリーを「c」はシクロを「o」はオルトを「m」はメタを「p」はパラを意味する。

## 【0032】

まず、置換基 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ の各置換基における語句について説明する。

## 【0033】

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

## 【0034】

$\text{C}_{1-6}$  アルキル基としては、直鎖、分枝及び $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル基を含んでいてもよく、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

## 【0035】

$\text{C}_{1-20}$  アルキル基としては直鎖、分枝及び $\text{C}_{3-20}$  シクロアルキル基を含んでいてもよく、上記に加え、1-メチル-1-エチル-n-ペンチル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、c-ヘプチル、1-エチル-1, 2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2, 2-ジメチル-n-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、c-オクチル、4-メチル-3-n-ヘプチル、6-メチル-2-n-ヘプチル、2-プロピル-1-n-ヘプチル、2, 4, 4-トリメチル-1-n-ペンチル、1-ノニル、2-ノニル、2, 6-ジメチル-4-n-ヘプチル、3-エチル-2, 2-ジメチル-3-n-ペンチル、3, 5, 5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3, 7-

ジメチル-1-n-オクチル、3, 7-ジメチル-3-n-オクチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル及びn-エイコシル等が挙げられる。

### 【0036】

C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基としては、直鎖、分枝及びC<sub>3</sub>-6 シクロアルコキシ基を含んでもよく、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、c-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、1-メチル-c-プロポキシ、2-メチル-c-プロポキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-プロポキシ、1,2-ジメチル-n-プロポキシ、2,2-ジメチル-n-プロポキシ、1-エチル-n-プロポキシ、c-ペンチルオキシ、1-メチル-c-ブトキシ、2-メチル-c-ブトキシ、3-メチル-c-ブトキシ、1,2-ジメチル-c-プロポキシ、2,3-ジメチル-c-プロポキシ、1-エチル-c-プロポキシ、2-エチル-c-プロポキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、3-メチル-n-ペンチルオキシ、4-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1,2-ジメチル-n-ブトキシ、1,3-ジメチル-n-ブトキシ、2,2-ジメチル-n-ブトキシ、2,3-ジメチル-n-ブトキシ、3,3-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、2-エチル-n-ブトキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ペンチルオキシ、3-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ、2-エチル-c-ブトキシ、3-エチル-c-ブトキシ、1,2-ジメチル-c-ブトキシ、1,3-ジメチル-c-ブトキシ、2,2-ジメチル-c-ブトキシ、2,3-ジメチル-c-ブトキシ、2,4-ジメチル-c-ブトキシ、3,3-ジメチル-c-ブトキシ、1-n-プロピル-c-プロポキシ、2-n-プロピル-c-プロポキシ、1-i-プロピル-c-プロポキシ、2-i-プロピル-c-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-c-プロポキシ、1,2,3-トリメチル-c-プロポキシ、2,2,3-トリメチル-c-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシ及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシ等が挙げられる。

### 【0037】

C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基としては、直鎖、分枝及びC<sub>3</sub>-6 シクロアルコキシカルボニル基を含んでもよく、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、c-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、c-ブトキシカルボニル、1-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-メチル-c-プロポキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-ブトキシカルボニル、2-メチル-n-ブトキシカルボニル、3-メチル-n-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-n-プロポキシカルボニル、c-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-c-ブトキシカルボニル、2-メチル-c-ブトキシカルボニル、3-メチル-c-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-c-プロポキシカルボニル、2,3-ジメチル-c-プロポキシカルボニル、1-エチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-c-プロポキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1-エチル-n-ブトキシカルボニル、2-エチル-n-ブトキシカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシカルボニル、c-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、1-エチル-c-ブトキシカルボニル、2-エチル-c-ブトキシカルボニル、3-エチル-c-ブ

トキシカルボニル、1,2-ジメチル-c-プトキシカルボニル、1,3-ジメチル-c-プトキシカルボニル、2,2-ジメチル-c-プトキシカルボニル、2,3-ジメチル-c-プトキシカルボニル、2,4-ジメチル-c-プトキシカルボニル、3,3-ジメチル-c-プトキシカルボニル、1-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル、2-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル、1-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル、2-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、1,2,3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、2,2,3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

#### 【0038】

C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニルオキシ基としては、直鎖、分枝及びC<sub>3</sub>-6 シクロアルキルカルボニルオキシ基を含んでいてもよく、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、i-プロピルカルボニルオキシ、c-プロピルカルボニルオキシ、n-ブチルカルボニルオキシ、i-ブチルカルボニルオキシ、s-ブチルカルボニルオキシ、t-ブチルカルボニルオキシ、c-ブチルカルボニルオキシ、1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、n-ペンチルカルボニルオキシ、1-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,1-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-n-プロピルカルボニルオキシ、c-ペンチルカルボニルオキシ、1-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-c-プロピルカルボニルオキシ、n-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、4-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、3,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1-エチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2-エチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ、c-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、1-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,4-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1-n-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-n-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ及び2-エチル-3-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。

#### 【0039】

C<sub>4</sub>-12 芳香族基としては、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、o-ビフェニリル、m-ビフェニリル及びp-ビフェニリル等が挙げられる。

#### 【0040】

次に、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各置換基における具体例について説明する。

## 【0041】

R<sup>1</sup>の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-3-メチル-c-プロピル、c-ヘプチル、c-オクチル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、フェニル、o-メチルフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、o-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、p-メトキシフェニル、o-ベンジルオキシフェニル、m-ベンジルオキシフェニル、p-ベンジルオキシフェニル、o-クロロフェニル、m-クロロフェニル、p-クロロフェニル、o-ブロモフェニル、m-ブロモフェニル、p-ブロモフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル及びベンジル等が挙げられ、又、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル、c-ヘプチル、フェニル、p-ベンジルオキシフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、 $\beta$ -ナフチル、p-ブロモフェニル及び2-フリルが挙げられる。

## 【0042】

R<sup>2</sup>の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-3-メチル-c-プロピル、c-ヘプチル、c-オクチル、フェニル及びベンジル等が挙げられ、又、メチル及びベンジルが挙げられる。

## 【0043】

好ましい式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物としては、以下のものが挙げられる。

【 0 0 4 4 】

1) R<sup>1</sup>がC<sub>1-20</sub>アルキル基又はC<sub>4-12</sub>芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はベンジルオキシ基で任意に置換されていてもよい。）である式（1）で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物。

【 0 0 4 5 】

2) R<sup>2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>4-12</sub>芳香族基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基である式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0046】

3) R<sup>1</sup>がC<sub>1-20</sub>アルキル基又はC<sub>4-12</sub>芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はベンジルオキシ基で任意に置換されていてもよい。)であり、R<sup>2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>4-12</sub>芳香族基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基である式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0047】

4)  $R^1$ がn-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル、c-ヘプチル、フェニル、p-ベンジルオキシフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、 $\beta$ -ナフチル、p-ブロモフェニル又は2-フリルである式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0048】

5)  $R^2$ がメチル又はベンジルである式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【 0 0 4 9 】

6)  $R^1$ がn-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル、c-ヘプチル、フェニル、p-ベンジルオキシフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、 $\beta$ -ナフチル、p-プロモフェニル又は2-フリルであり、 $R^2$ がメチル又はベンジルである式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【 0 0 5 0 】

本発明の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒としては、通常の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒を使用することができる。(R. Noyori ed. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, (1994) John Wiley & Sons, Inc, New York参照。)

好ましい触媒としては、光学活性ホスフィン配位子を有する、周期表第VIII族の遷移金属錯体が挙げられる。

【0051】

周期表第VIII族の遷移金属としては、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、オスミウム、イリジウム及び白金が挙げられるが、ルテニウム、ロジウム及びイリジウムが好ましい。

【0052】

本発明に使用する光学活性ホスフィン配位子は全て光学活性体となる。

【0053】

光学活性ホスフィン配位子としては、光学活性2座ホスフィン配位子が好ましい。

【0054】

光学活性2座ホスフィン配位子としては、BINAP、BIPHEMP、RROPPOS、DEGUPHOS、DIOP、DIPAMP、DuPHOS、NORPHOS、PNNP、SKEWPHOS、BPPFA、SEGPPOS、CHIRAPHOS及びH<sub>8</sub>-BINAP等が挙げられる。

【0055】

BINAPとしては、BINAPの誘導体も含まれ、具体例としては、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス（ジ-p-トリルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス（ジ-p-第3級ブチルフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス（ジ-m-トリルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス（ジ-3,5-ジメチルフェニ

ルホスフィノ) -1,1' -ビナフチル、2,2' -ビス (ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ) -1,1' -ビナフチル、2,2' -ビス (ジシクロペンチルホスフィノ) -1,1' -ビナフチル、2,2' -ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) -1,1' -ビナフチル、2-ジ ( $\beta$ -ナフチル) ホスフィノ-2' -ジフェニルホスフィノ-1,1' -ビナフチル及び2-ジフェニルホスフィノ-2' -ジ (p-トリフルオロメチルフェニル) ホスフィノ-1,1' -ビナフチル等が挙げられ、好ましくは、2,2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビナフチル、2,2' -ビス (ジ-p-トリルホスフィノ) -1,1' -ビナフチル及び2,2' -ビス (ジ-p-第3級ブチルフェニルホスフィノ) -1,1' -ビナフチルが挙げられる。

## 【0056】

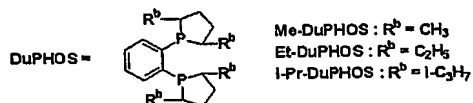
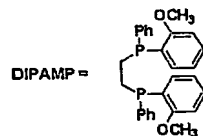
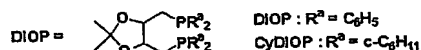
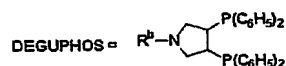
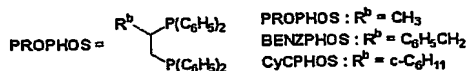
BIPHEMPとしては、BIPHEMPの誘導体も含まれ、具体例としては、2,2' -ジメチル-6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' -ジメチル-6,6' -ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' -ジメチル-4,4' -ビス (ジメチルアミノ) -6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' ,4,4' -テトラメチル-6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' -ジメトキシ-6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' ,3,3' -テトラメトキシ-6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' ,4,4' -テトラメチル-3,3' -ジメトキシ-6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' -ジメチル-6,6' -ビス (ジ-p-トリルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル、2,2' -ジメチル-6,6' -ビス (ジ-p-第3級ブチルフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニル及び2,2' ,4,4' -テトラメチル-3,3' -ジメトキシ-6,6' -ビス (ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニルが挙げられ、好ましくは2,2' -ジメトキシ-6,6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1' -ビフェニルが挙げられる。

## 【0057】

その他の光学活性2座ホスフィン配位子及びその誘導体の例を以下に図示するが、これらに限定されるものではない。

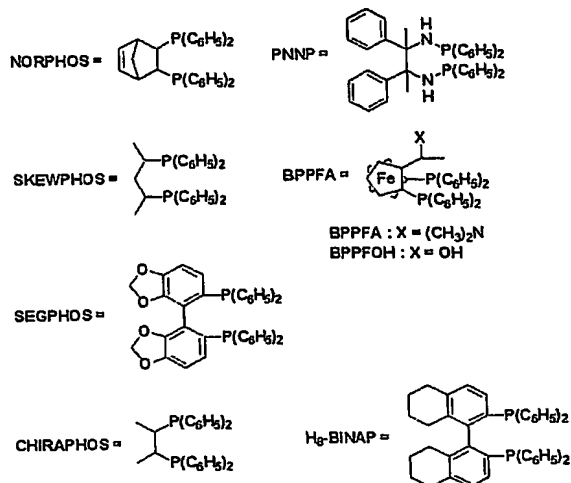
## 【0058】

## 【化5】



## 【0059】

## 【化6】



## 【0060】

本発明の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒は、遷移金属化合物及び光学活性ホスフィン配位子より調製することができるが、必要に応じて配位可能な添加物を加えることもできる。

## 【0061】

遷移金属化合物としては、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス（シクロオクテン）2ロジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス（1,5-シクロオクタジエン）2ロジウム及び1,5-シクロオクタジエンビス（アセトニトリル）ロジウムテトラフルオロホウ酸塩等のロジウム化合物、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス（シクロオクテン）2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス（1,5-シクロオクタジエン）2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス（エチレン）2イリジウム及び1,5-シクロオクタジエンビス（アセトニトリル）イリジウムテトラフルオロホウ酸塩等のイリジウム化合物、テトラクロロ（ $\eta$ -ベンゼン）2ルテニウム及びテトラクロロ（ $\eta$ -（p-シメン））2ルテニウム等のルテニウム化合物等が挙げられる。

## 【0062】

添加物としては、配位可能な化合物で有れば特に限定はしないが、例えば、ルテニウム化合物を使用する場合は、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、イリジウム化合物を使用する場合には、ヨウ素化合物が好ましい。

## 【0063】

ヨウ素化合物の具体例としては、ヨウ化テトラメチルアンモニウム、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウム、ヨウ化ナトリウム及びヨウ化カリウム等が挙げられ、好ましくはヨウ化ナトリウムが挙げられる。

## 【0064】

光学活性ホスフィン配位子の使用量は、光学活性2座ホスフィン配位子として、遷移金属化合物に対して1等量以上、好ましくは1～2等量加えられ、より好ましくは、1.1～1.5等量加えられる。

## 【0065】

但し、遷移金属化合物と光学活性2座ホスフィン配位子が1：2の組成となる触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒においては、上述の2倍の使用量となる。

## 【0066】

又、光学活性単座ホスフィン配位子を使用する場合は、価数の関係上、上述の2倍の使用量となる。

## 【0067】

添加物を加える際の使用量としては、触媒の組成比により一概には決定できないが、通常遷移金属化合物の使用量に対して1～100等量の範囲、好ましくは、1～10等量の範囲である。

## 【0068】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒を調製する際は、通常、アルゴン等の不活性ガスの存在下で行うことが好ましい。

### 【0069】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、ルテニウム触媒に付き更に詳細に説明する。

### 【0070】

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、ルテニウム-BINAP錯体、ルテニウム-BIPHEMP錯体、ルテニウム-RROPHOS錯体、ルテニウム-DEGUPHOS錯体、ルテニウム-DIOP錯体、ルテニウム-DIPAMP錯体、ルテニウム-DuPHOS錯体、ルテニウム-NORPHOS錯体、ルテニウム-PNNP錯体、ルテニウム-SKEWPHOS錯体、ルテニウム-BPPFA錯体、ルテニウム-SEGPHOS錯体、ルテニウム-CHIRAPHOS錯体及びルテニウム-H<sub>8</sub>-BINAP錯体等が挙げられる。

### 【0071】

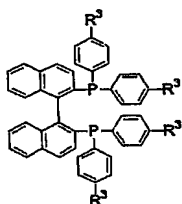
以下、ルテニウム-BINAP錯体について詳細を記載するが、同様に他の光学活性ホスフィン配位子を用いてもよい。

### 【0072】

ルテニウム-BINAP錯体としては、 $\text{RuHX}^1(\text{R}^3\text{-BINAP})_2$ 、 $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ 及び $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}^3\text{-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$  (式中、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、それぞれ $\text{Cl}$ 、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{BF}_4$ 、 $\text{PF}_6$ 、 $\text{OCOCH}_3$ 、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{OCO-t-Bu}$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を意味し、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は、

### 【0073】

#### 【化7】



### 【0074】

(式中、 $\text{R}^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 又は $\text{ZnCl}_2$ で更に配位されていてもよい。)が挙げられ、具体的には、 $\text{RuHCl}(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuHCl}(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuHCl}(\text{t-Bu-BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{ClO}_4)(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{ClO}_4)(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{BF}_4)(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{BF}_4)(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{PF}_6)(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{PF}_6)(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{Ru}(\text{ClO}_4)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{ClO}_4)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{ClO}_4)_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{BF}_4)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{BF}_4)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{BF}_4)_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{PF}_6)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{PF}_6)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCO-t-Bu})_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{ZnCl}_2)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{AlCl}_3)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{SnCl}_4)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{TiCl}_4)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{ZnCl}_2)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{AlCl}_3)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{SnCl}_4)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{TiCl}_4)$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{t-Bu-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{ZnCl}_2)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{AlCl}_3)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{SnCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{TiCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{ZnCl}_2)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{AlCl}_3)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{SnCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 及び $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{TiCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 等が挙げられる。(式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-t-ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、Etはエチル



基を意味し、t-Buは、t-ブチル基を意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)

## 【0075】

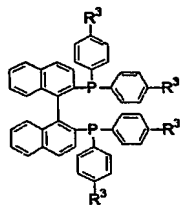
好ましい、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、以下のものが挙げられる。

## 【0076】

1)  $\text{RuHX}^1(\text{R}^3\text{-BINAP})_2$ 、 $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ 又は $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}^3\text{-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$  (式中、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、それぞれ $\text{Cl}$ 、 $\text{ClO}_4$ 、 $\text{BF}_4$ 、 $\text{PF}_6$ 、 $\text{OCOCH}_3$ 、 $\text{OCOCF}_3$ 、 $\text{OCO-t-Bu}$ 又は $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ を意味し、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は、

## 【0077】

## 【化8】



## 【0078】

(式中、 $\text{R}^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 又は $\text{ZnCl}_2$ で更に配位されていてもよい。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0079】

2)  $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ である1)記載のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0080】

3)  $\text{X}^2$ が $\text{Cl}$ であり、N,N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位された $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ である2)に記載のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0081】

4)  $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 又は $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$  (式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0082】

5)  $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{dmf})_n$ 又は $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{dmf})_n$  (式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0083】

6)  $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$  (式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0084】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、イリジウム触媒に付き更に詳細に説明する。

## 【0085】

イリジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、イリジウム-BINAP錯体、イリジウム-BIPHEMP錯体、イリジウム-RROPHOS錯体、イリジウム-DEGUPHOS錯体、イリジウム-DIOP錯体、イリジウム-DIPAMP錯体、イリジウム-DuPHOS錯体、イリジウム-NORPHOS錯体、イリジウム-PNNP錯体、イリジウム-SKEWPHOS錯体、イリジウム-BPPFA錯体、イリジウム-SEGPHOS錯体、イリジウム-CHIRAPHOS錯体及びイリジウム-H<sub>8</sub>-BINAP錯体等が挙げられる。

## 【0086】

好ましいイリジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、以下のものが挙げられる。

## 【0087】

1) イリジウム-BINAP錯体又はイリジウム-BIPHEMP錯体であるイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0088】

2) イリジウム-BINAP錯体であり、BINAPが、BINAP、T-BINAP又はt-Bu-BINAPである1)記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0089】

3) イリジウム-BIPHEMP錯体であり、BIPHEMPが2,2'-ジメトキシ-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル(MeO-Biphep)である1)記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0090】

4) 添加物としてヨウ素化合物を加える2)に記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0091】

5) 添加物としてヨウ素化合物を加える3)に記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0092】

6) ヨウ素化合物が、ヨウ素化ナトリウム又はヨウ素化テトラn-ブチルアンモニウムである5)記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0093】

7) 遷移金属化合物として[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (式中、codは、1,5-シクロオクタジエンを意味する。)を使用する1)～5)の何れかに記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0094】

8) イリジウムの使用量に対して、1～3等量のヨウ素化ナトリウムを添加物として使用する7)記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

## 【0095】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、イリジウム触媒に付き更に詳細に説明する。

## 【0096】

ロジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、ロジウム-BINAP錯体、ロジウム-BIPHEMP錯体、ロジウム-RROPHOS錯体、ロジウム-DEGUPHOS錯体、ロジウム-DIOP錯体、ロジウム-DIPAMP錯体、ロジウム-DuPHOS錯体、ロジウム-NORPHOS錯体、ロジウム-PNNP錯体、ロジウム-SKEWPHOS錯体、ロジウム-BPPFA錯体、ロジウム-SEGPHOS錯体、ロジウム-CHIRAPHOS錯体及びロジウム-H<sub>8</sub>-BINAP錯体等が挙げられる。

【発明を実施するための最良の形態】

## 【0097】

本発明の光学活性β-ヒドロキシーα-アミノカルボン酸誘導体の製造方法について説明する。

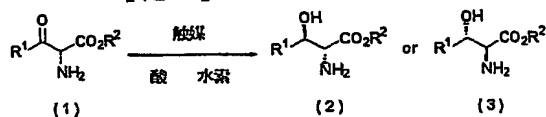
## 【0098】

式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物を触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒及び酸の存在下、水素で還元することにより、式(2)又は式(3)で表さ

れる光学活性  $\beta$ -ヒドロキシー- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を製造することができる。

【0099】

【化9】



【0100】

通常、本反応は溶媒中で行われる。

【0101】

溶媒の種類としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定はしないが、例えば1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン及び1, 2-ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、2-ブタノール及びエチレングリコール等のアルコール系溶媒、酢酸並びに上記の溶媒の任意の混合溶媒が挙げられる。

【0102】

好ましい溶媒としては、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、ハロゲン系溶媒とアルコール系溶媒の混合溶媒、ハロゲン系溶媒とエーテル系溶媒の混合溶媒、酢酸及び酢酸とアルコール系溶媒の混合溶媒が挙げられ、又、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、ハロゲン系溶媒とアルコール系溶媒の混合溶媒、酢酸、酢酸とアルコール系溶媒の混合溶媒及び酢酸とエーテル系溶媒の混合溶媒が挙げられ、又、メタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、2-ブタノール、エチレングリコール、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール-塩化メチレン、*n*-プロパノール-塩化メチレン、*i*-プロパノール-塩化メチレン、*n*-プロパノール-テトラヒドロフラン、酢酸、酢酸-*i*-プロパノール及び酢酸-テトラヒドロフランが挙げられ、又、塩化メチレン、*n*-プロパノール、*n*-プロパノール-塩化メチレン及び酢酸が挙げられる。

【0103】

又、ルテニウム触媒を用いる場合は、塩化メチレン、*n*-プロパノール、*n*-プロパノール-塩化メチレン等が好ましく、イリジウム触媒を用いる場合は、酢酸を用いるのが好ましい。

【0104】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒の使用量は、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.01~100モル%の範囲であるが、反応効率及びコスト的な観点から好ましくは、0.01~20モル%の範囲、又、0.1~10モル%の範囲、又、0.3~5モル%の範囲が挙げられる。

【0105】

式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を酸の存在する溶液に加えてもよいが、あらかじめ、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加えることもできる。

【0106】

$\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の安定性の観点からは、あらかじめ、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加える方が好ましい。

【0107】

使用する酸としては、好ましくは、強酸が挙げられる。

【0108】

強酸の具体例としては、HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HClO<sub>4</sub>、CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H、PhSO<sub>3</sub>H、TsOH (Tsは、*p*-トルエンスルホニルを意味する。)、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H及びCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H等が挙げられ、好ましくは、HCl及びTsOHが挙げられ、又、HClが挙げられる。

【0109】

酸の使用量は、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.8~3モル等量の範囲であり、好ましくは、0.9~2モル等量の範囲、又、0.9~1.5モル等量の範囲が挙げられる。

【0110】

尚、上記の酸の使用量は、あらかじめ、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製して加える場合は、その塩に含まれる酸の量を含んだ全量を意味する。

【0111】

又、反応系中に酢酸塩を添加することもできる。

【0112】

酢酸塩としては、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム及び酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属及び酢酸アンモニウム等が挙げられ、好ましくは、酢酸アルカリ金属が挙げられ、又、酢酸ナトリウムが挙げられる。

【0113】

酢酸塩を添加する場合の使用量としては、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.8~5等量の範囲であり、好ましくは、0.8~2等量の範囲である。

【0114】

特に、イリジウム触媒を用いる場合は酢酸塩を添加するのが好ましい。

【0115】

使用する水素は、通常水素ガスを使用する。

【0116】

使用する水素の圧力は、通常1~150気圧の範囲であるが、好ましくは10~150気圧、又、好ましくは30~100気圧の範囲である。

【0117】

反応温度としては、0℃から溶媒の沸点までの範囲で反応を行うことができ、より好ましくは10~150℃の範囲であり、より好ましくは30~100℃の範囲である。

【0118】

反応時間は、反応温度により変化するため一概に決定できないが、例えば、反応温度が50℃の場合、4時間以上、100℃の場合3時間以上行えば充分である。

【0119】

反応終了後は、溶媒を濃縮することにより、目的の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を塩として得ることができる。

【0120】

又、反応液を塩基性とし、適当な溶剤で抽出することにより目的の光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を得ることができる。

【0121】

さらに、蒸留、再結晶及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の常法による精製を行うことで、純度の高い純度の高い式(2)又は式(3)で表される光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体を単離することができる。

【0122】

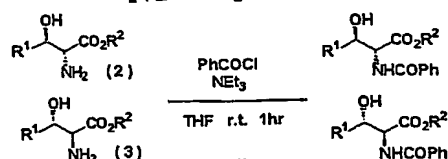
本発明で得られる、式(2)又は式(3)で表される光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のジアステレオ選択性(d e:シン体とアンチ体の選択性)及びエナンチオ選択性(e e)は、得られた光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体をベンゾイル化した後、機器分析を行うことにより決定できる。

【0123】

ベンゾイル化の方法を以下に示す。

【0124】

## 【化10】



## 【0125】

即ち、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシーα-アミノカルボン酸誘導体又はその塩をテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンの存在下、ベンゾイルクロリドと反応させることにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシーα-アミノカルボン酸誘導体のベンゾイル化物を製造することができる。

## 【0126】

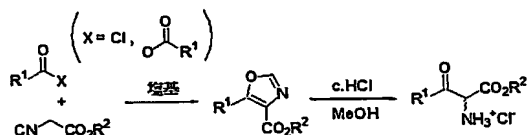
得られたベンゾイル化物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製した後、<sup>1</sup>H-NMR等により、ジアステレオ選択性(d e: シン体とアンチ体の選択性)を、又、光学活性カラムを用いたHPLC分析等により、エナンチオ選択性(e e)を決定することができる。

## 【0127】

原料となる、式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

## 【0128】

## 【化11】



## 【0129】

即ち、酸無水物又はアシルクロリドとイソニトリル酢酸エステルを塩基(塩基としては、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン等が挙げられる。)の存在下、縮合させて、オキサゾール化合物とした後、塩酸でオキサゾール環を開裂させることにより、式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩を製造することができる。

## 【0130】

得られた塩酸塩をそのまま次の還元反応に使用することができる。

## 【0131】

得られた塩酸塩を塩基等で処理することにより、式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物とすることができる。

## 【0132】

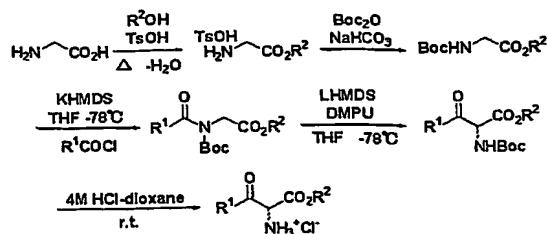
又、他の酸の塩を得るには、オキサゾール化合物を他の酸で開裂させるか又は塩酸塩を他の酸で塩交換することにより達成される。

## 【0133】

式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩は、以下に示す方法でも同様に製造することができる。

## 【0134】

## 【化12】



## 【0135】

即ち、グリシンをTsOH (p-トルエンスルホン酸) の存在下、アルコールと脱水縮合させてエステルとした後、アミノ基をBoc化 (t-ブチルカルボニル化) する。

## 【0136】

KHMDS (カリウムヘキサメチルジシラジド) で処理した後、アシルクロリドを加えてアミド化した後、LHMDS (リチウムヘキサメチルジシラジド) 及びDMPU (1, 3-ジメチル-2-プロパノール) で処理することにより転位反応を行い $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物のBoc体を得、塩酸でBocを脱離させることにより、式(1)で表される $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩を製造することができる。

## 【実施例】

## 【0137】

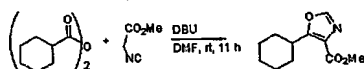
以下、本発明について、実施例を挙げて詳述するが、本発明はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

## 【0138】

参考例1 2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソエチルアンモニウム;クロリドの製造

## 【0139】

## 【化14】



## 【0140】

メチルイソシアノエート (3.11 g) とシクロヘキサン酸無水物 (8.20 g, 1.1 eq) の DMF (10.0 mL) 溶液に DBU (4.7 mL, 1.0 eq) を 0℃ 下で滴下した。11 時間室温で攪拌した後、反応液を水で希釈し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5: 1) で抽出を行なった。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥を行った。沈殿物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗物を n-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、生成物 (5.00 g, 75 %) を得た。

## 【0141】

m.p. 97.5 - 101℃

IR (KBr) 2931, 2852, 1719, 1599, 1199  $\text{cm}^{-1}$ ;

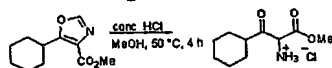
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 - 1.89 (m, 10H, cyclohexyl -  $\text{CH}_2$ ), 3.45 - 3.48 (m, 1H, cyclohexyl - H), 3.91 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 7.74 (s, 1H, OCHN);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.7, 25.9, 30.6, 35.4, 51.9, 125.2, 148.6, 162.6, 164.1;

HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : 210.1130 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Found: 210.1119.

## 【0142】

## 【化15】



## 【0143】

オキサゾール (10 mmol) を conc. 塩酸 (5.0 mL) とメタノール (15.0 mL) に溶解した。溶液を 50℃ で 4 時間攪拌した。その後、反応液を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル中粉碎し、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケトエステルをろ取した。この固体を次工程にそのまま用いた。(収率: 67 %)

## 【0144】

IR (KBr) 2931, 2856, 1752, 1719, 1560, 1508, 1458, 1276, 1144  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 - 1.50 (m, 5H, cyclohexyl - H), 1.66 - 1.82 (m, 4H, cyclohexyl - H), 2.18 - 2.20 (m, 1H, cyclohexyl - H), 2.90 - 2.95 (m, 1H, cyclohexyl - H),

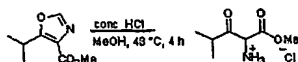
3.91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.50 (s, COCHNH<sub>3</sub>), 8.92 (br, COCHNH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.0, 25.6, 25.7, 27.4, 29.2, 48.4, 54.2, 60.3, 163.8, 201.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 200.1287 (M<sup>+</sup> - Cl). Found: 200.1282.

## 【0145】

参考例 2 1-メトキシカルボニル-3-メチル-2-オキソブチル-アンモニウム;  
クロリドの製造

## 【0146】

## 【化16】



## 【0147】

参考例 1 と同様にして対応するオキサゾールから目的化合物を得た。(収率: 79%)

## 【0148】

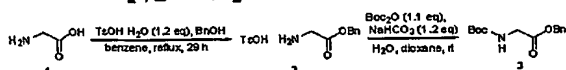
IR (KBr) 2979, 2642, 1751, 1720, 1508, 1438, 1387, 1275, 1234, 1013 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 3.19-3.28 (sep, J = 7.2 Hz, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 17.7, 19.1, 39.8, 54.6, 165.3, 203.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>: 160.0974 (M<sup>+</sup> - Cl). Found: 160.0973.

## 【0149】

参考例 3 t-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 ベンジルエステルの製造

## 【0150】

## 【化17】



## 【0151】

グリシン(35.0g)、ベンジルアルコール(231 mL)、トシル酸(106 g, 1.2 eq)のベンゼン(469 mL)溶液を共沸脱水条件下で29時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却した。固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄し、目的物 2 (168g)を得た。この固体を精製なしに次工程に使用した。中間体 2 (168 g)をジオキサン-水に溶解し、炭酸水素ナトリウム(47 g, 1.2eq)、t-ブチルオキシカルボニル酸無水物(112 g, 1.1 eq)を加えた。3時間攪拌した後、濃縮した。残渣を1mol/L硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。残渣は、ジエチルエーテル-ヘキサンで晶析を行い、目的物3 (1<sup>st</sup> 54.3 g, 2<sup>nd</sup> 51.2 g, 3<sup>rd</sup> 7.9 g; total 113.4 g, 427 mmol, 92 %)を得た。

## 【0152】

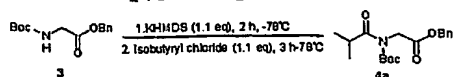
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45(s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 3.96 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 5.00 (br, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.34 - 7.38 (m, 5H, Ar - H)

## 【0153】

参考例 4 4aの製造

## 【0154】

## 【化18】



## 【0155】

原料 3 (1.06 g, 4.00 mmol) をテトラヒドロフラン (8.0 mL) に溶解し -78°C に冷却した。続いてカリウムヘキサメチルジシラジド(0.5 M soln. 9.0 mL, 1.1 eq) を10分かけて加えた。同温度で2時間攪拌した。さらにイソブチリルクロリド(0.46 mL, 1.1eq)を加え同温度でさらに3時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニアでクエンチ、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)で3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。残渣はシリカゲルクロマト(ヘキサン: 酢酸エチル =

3 : 1) を行い目的物 4a (1.26 g, 94 %) を無色油状物として得た。

【0156】

IR (neat) 2978, 1747, 1698, 1457, 1370, 1216, 1148, 1028  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 3.72 - 3.76 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 4.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 - 7.36 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6, 27.8, 34.6, 45.6, 66.9, 83.7, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 168.9, 180.2; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ : 336.1811 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Found: 336.1811.

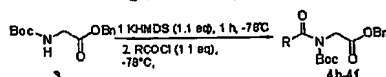
【0157】

参考例 5 - 9 4b - 4f の製造

参考例 4 と同様の方法により 4b - 4f を製造した。

【0158】

【化19】



【0159】

表 1

参考例 No.	R	反応時間 (時間)	生成物	収率 (%)
5	n - P r	3	4 b	88
6	t - B u	12	4 c	93
7	c - P e n	2	4 d	71
8	c - H e x	12	4 e	94
9	c - H e p	2	4 f	97

【0160】

4b 無色油状物

IR (neat) 2969, 1747, 1456, 1370, 1216, 1149, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.65 - 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 - 7.36 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 18.4, 27.8, 39.8, 45.3, 66.9, 83.7, 128.4, 128.4, 128.6, 135.4, 152.2, 169.0, 175.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ : 336.1811 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Found: 336.1804.

【0161】

4c 無色油状物

IR (neat) 2974, 1747, 1694, 1456, 1336, 1148, 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCON}$ ), 1.44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ ), 4.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.33 - 7.36 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1, 27.8, 27.9, 43.1, 48.3, 66.0, 66.9, 83.2, 127.6, 127.9, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 135.4, 152.7, 169.1, 184.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ : 350.1967 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Found: 350.1976.

【0162】

4d

IR (KBr) 2971, 2871, 1746, 1695, 1455, 1370, 1148, 1048, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ ), 1.53 - 1.94 (m, 8H, cyclopentyl -  $\text{CH}_2$ ), 3.80 - 3.85 (m, 1H, cyclopentyl - CH), 4.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.31 - 7.37 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.9, 27.8, 30.4, 45.2, 45.7, 66.9, 83.5, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 169.0, 179.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C



$20\text{H}_2\text{8NO}_5$ : 362.1967 ( $M^+ + 1$ ). Found: 362.1932.

## 【0163】

4 e 白色固体

IR (KBr) 2931, 2853, 1737, 1691, 1450, 1368, 1323, 1193, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 - 1.42 (m, 4H, cyclohexyl -  $\text{CH}_2$ ), 1.67 - 1.80 (m, 4H, cyclohexyl -  $\text{CH}_2$ ), 1.91 - 2.05 (m, 2H, cyclohexyl -  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (tt,  $J = 3.3, 11.2$  Hz,  $\text{CHCON}$ ), 4.47 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 - 7.36 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.7, 25.9, 27.8, 29.7, 44.4, 45.7, 66.9, 83.6, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 169.0, 179.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ : 376.2124 ( $M^+ + 1$ ). Found: 376.2148.

## 【0164】

4 f 白色固体

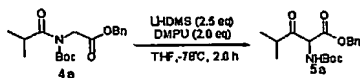
IR (neat) 2929, 2857, 1741, 1698, 1457, 1339, 1149, 1043  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 - 1.66 (m, 17H, cycloheptyl - H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.72 - 1.78 (m, 2H, cycloheptyl - H), 1.90 - 1.97 (m, 2H, cycloheptyl - H), 3.64 - 3.71 (m, 1H,  $\text{CHCON}$ ), 4.47 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.30 - 7.38 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.5, 27.8, 31.6, 45.2, 45.6, 66.9, 83.5, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 169.0, 180.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ : 390.2280 ( $M^+ + 1$ ). Found: 390.2266.

## 【0165】

参考例 10 5 a の製造

## 【0166】

## 【化20】



## 【0167】

4 a のテトラヒドロフラン溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。この溶液に 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン (2.0 eq) とリチウムヘキサメチルジシラジド (2.5 eq) を 10 分間かけて加えた。同温度で 2 時間攪拌した後、反応液を飽和塩化アンモニア水でクエンチした。酢酸エチル-ヘキサン (5 : 1) で 3 回抽出をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトを行い目的物 5 a を無色油状物として得た。(収率: 85%)

## 【0168】

IR (neat) 3431, 2977, 1759, 1715, 1496, 1367, 1251, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.94 - 2.99 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 5.15 - 5.29 (m, 3H,  $\text{CHNH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 7.31 - 7.38 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.4, 18.7, 28.2, 38.4, 62.1, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.8, 166.7, 205.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ : 336.1811 ( $M^+ + 1$ ). Found: 336.1816.

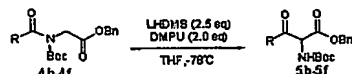
## 【0169】

参考例 11 - 15 5 b - 5 f の製造

参考例 10 と同様の方法により 5 b - 5 f を製造した。

## 【0170】

## 【化21】



## 【0171】

表 2

参考例 No.	R	反応時間 (時間)	生成物	収率 (%)
11	n-P r	1.5	5 b	87
12	t-B u	2	5 c	75
13	c-P e n	2	5 d	90
14	c-H e x	6	5 e	84
15	c-H e p	2	5 f	99

## 【0172】

5 b 無色油状物

IR (neat) 3432, 2970, 1759, 1715, 1496, 1368, 1253, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 1.52 - 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.52 - 2.60 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5.05 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CHNH), 5.16 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.29 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CHNH), 7.31 - 7.38 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 16.8, 19.5, 27.8, 28.2, 42.4, 63.7, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.9, 166.6, 201.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ : 336.1811 ( $M^+ + 1$ ). Found: 336.1788.

## 【0173】

5 c

IR (neat) 3376, 2977, 1758, 1713, 1504, 1368, 1326, 1252, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}$ ), 1.43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ ), 5.15 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.20 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.52 (m, 2H, COCHNH), 7.29 - 7.37 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.1, 28.2, 44.7, 57.0, 67.7, 80.6, 128.3, 128.5, 128.6, 154.8, 167.6, 208.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ : 350.1967 ( $M^+ + 1$ ). Found: 350.1913.

## 【0174】

5 d

IR (neat) 3430, 2967, 2871, 1759, 1714, 1489, 1367, 1254, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 - 1.94 (m, 17H, cyclopentyl -  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 3.14 - 3.18 (m, 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 5.13 - 5.17 (m, 2H, CHNH,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.29 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CHNH), 7.35 - 7.38 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.0, 26.0, 28.2, 28.5, 30.3, 48.8, 63.5, 67.9, 80.5, 128.6, 134.8, 154.8, 166.8, 203.7; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ : 362.1967 ( $M^+ + 1$ ). Found: 362.1933.

## 【0175】

5 e

IR (neat) 3431, 2978, 2932, 2856, 1755, 1713, 1495, 1453, 1368, 1337, 1251, 1161  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 - 1.92 (m, 19H, cyclohexyl -  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 2.64 - 2.68 (m, 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 5.14 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CHNH), 5.31 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CHNH), 7.31 - 7.36 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.0, 25.5, 25.7, 27.6, 28.3, 29.1, 48.2, 62.3, 68.0, 80.5, 128.6, 128.7, 134.8, 154.9, 166.7, 204.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ : 376.2124 ( $M^+ + 1$ ). Found: 376.2118.

## 【0176】

5 f

IR (neat) 3429, 2978, 2928, 2858, 1754, 1713, 1492, 1367, 1338, 1254, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 - 1.93 (m, 21H, cycloheptyl -  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.88 (s, 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 5.14 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.18 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, CHNH), 7.31 - 7.38 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.0, 25.5, 25.7, 27.6, 28.3, 29.1, 48.2, 62.3, 68.0, 80.5, 128.6, 128.7, 134.8, 154.9, 166.7, 204.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ : 390.2276 ( $M^+ + 1$ ). Found: 390.2248.

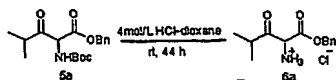
COCHNH), 5.30 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{CHCOCHNH}$ ), 7.35 - 7.38 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.2, 26.5, 28.0, 28.1, 28.2, 29.1, 30.3, 49.4, 62.4, 67.9, 80.4, 128.5, 128.6, 134.8, 154.9, 166.7, 204.4; H RMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ : 390.2280 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Found: 390.2263.

【0177】

参考例 16 6a の製造

【0178】

【化22】



【0179】

5a を 4mol/L 塩酸-ジオキサンに溶解した。室温下、44時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をジエチルエーテル中粉碎し、目的物 6a をろ取した。この固体を次工程にそのまま用いた。(収率: 97%)

【0180】

IR (KBr) 3403, 2972, 2936, 2654, 1762, 1736, 1523, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 3.03 - 3.09 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 5.24 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.33 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.47 (s, 1H, COCHN), 7.32 - 7.38 (m, 5H, Ar - H), 9.00 (br);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.1, 18.9, 38.9, 60.4, 67.0, 69.2, 128.6, 128.7, 128.8, 134.1, 163.3, 202.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 236.1287 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Found: 236.1272.

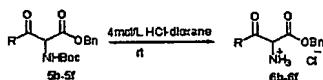
【0181】

参考例 17-21 6b-6f の製造

参考例 16 と同様の方法により 6b-6f を製造した。

【0182】

【化23】



【0183】

表 3

参考例 No.	R	反応時間 (時間)	生成物	収率 (%)
17	n-Pr	48	6b	80
18	t-Bu	62.5	6c	91
19	c-Pen	63	6d	定量的
20	c-Hex	72	6e	定量的
21	c-Hep	24	6f	定量的

【0184】

6b

IR (KBr) 2968, 2935, 2599, 1750, 1725, 1459, 1280, 1226, 1147  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.50 - 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.64 - 2.80 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 5.32 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.41 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.36 - 7.46 (m, 5H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  13.6, 17.6, 43.4, 70.2, 129.8, 130.1, 135.8, 164.7, 199.2; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ : 236.1287 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Found: 236.1275.

【0185】

6 c

IR (KBr) 2971, 2900, 2867, 1747, 1718, 1543, 1508, 1265, 1239  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.62 (s, 1H, COCHN), 7.30 - 7.37 (m, 5H, Ar - H), 9.00 (br);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.6, 44.9, 56.7, 69.2, 128.6, 128.7, 128.9, 134.0, 163.6, 204.4; HRMS(FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ : 250.1443 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Found: 250.1438.

【0186】

6 d

IR (KBr) 2951, 1746, 1720, 1508, 1458, 1269, 1207  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 - 2.02 (m, 8H, cyclopentyl - H), 1.96 - 2.02 (m, 1H, cyclopentyl - H), 5.24 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.33 - 5.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , COCHNH $_3$ ), 7.26 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 9.00 (br, COCHNH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.9, 26.0, 28.3, 30.6, 49.1, 61.6, 69.2, 128.6, 128.7, 128.8, 134.2, 163.3, 200.7; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ : 262.1443 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Found: 262.1445.

【0187】

6 e

IR (KBr) 2931, 2854, 1747, 1719, 1509, 1266  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.9 7 - 1.36 (m, 5H, cyclohexyl - H), 1.48 - 1.62 (m, 3H, cyclohexyl - H), 1.69 - 1.72 (m, 1H, cyclohexyl - H), 2.11 - 2.14 (m, 1H, cyclohexyl - H), 2.78 (tt,  $J = 3.2$ , 11.6 Hz, 1H, cyclohexyl - H), 5.21 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.38 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.53 (s, 1H, COCHNH $_3$ ), 7.30 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 8.93 (br, COCHNH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.9, 25.5, 25.6, 27.2, 29.1, 48.3, 60.6, 69.2, 128.6, 128.8, 128.9, 134.2, 163.3, 200.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ : 276.1600 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Found: 276.1602.

【0188】

6 f

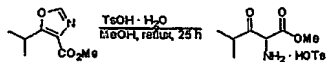
IR (KBr) 2927, 2624, 1746, 1720, 1509, 1459, 1281, 1198, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 - 1.18 (m, 1H, cycloheptyl - H), 1.45 - 1.57 (m, 10H, cycloheptyl - H), 2.93 - 2.97 (m, 1H, cycloheptyl - H), 5.21 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.38 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.40 (s, 1H, COCHNH $_3$ ), 7.31 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 9.01 (br, COCHNH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.1, 26.5, 27.9, 28.1, 28.8, 30.3, 49.5, 60.7, 69.2, 128.6, 128.8, 128.9, 134.2, 163.3, 201.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ : 290.1756 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). Found: 290.1765.

【0189】

参考例 22

【0190】

【化24】



【0191】

オキサゾール(102.8mg)のメタノール(3.0 mL)溶液にトルエンスルホン酸 1 水和物 (23.0.0 mg) を加え、25時間加熱還流する。次にこの溶液を濃縮したのち、ジエチルエーテル中で粉砕する。この粗物を精製せずに次工程に進めた。

【0192】

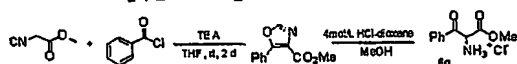
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.34 (s, 3H, Ar -  $\text{CH}_3$ ), 3.06 (sep,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 5.36 (s, 1H, CHNH $_2$ ), 7.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Ar - H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar - H), 8.46 (s, 2H, CHNH $_2$ )

【0193】

参考例 23 6 g の製造

【0194】

【化25】



【0195】

メチルイソシアノエート(2.97 g, 30mmol), ベンゾイルクロリド(2.97 g, 30mmol), トリエチルアミン(12.6 ml, 90mmol)を THF (50 ml)に加え、室温下48時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル (100 ml)を加え、水、1mol/L HCl(50 ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (50ml)、飽和食塩水 (50 ml)で順次洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、沈殿物を濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100 g, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)に付し、オキサゾール化合物(4.07 g, 20 mmol, 67%)を無色固体として得た。

【0196】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 3.96 (s, 3H), 7.45~7.53 (3H, m, Ar-H), 7.92 (s, 1H, oxazole-H), 8.00~8.12 (2H, m, Ar-H)

FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 3108, 1717, 1582, 1561, 1516, 1495, 1433, 1354, 1325, 1312, 1221, 1195, 1109, 1087, 1068, 1010, 936, 767, 688.

【0197】

オキサゾール化合物(2.26 g, 11.1 mmol)を4mol/L 塩酸-ジオキサン(18 ml)とメタノール(18 ml)に溶解し60℃で24時間攪拌した。その溶液を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、再度濃縮した。この操作を5回繰り返し、完全に残留塩酸を除去した。その固体をエーテル洗浄、ろ取した。酢酸エチルとメタノールで再結晶を行い、化合物 6 g (1.42 g, 6.2mmol, 56%)を無色固体として得た。

【0198】

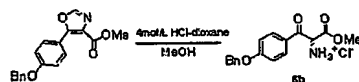
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CD<sub>3</sub>OD): δ 3.77 (s, 3H), 7.60 (t, J =7.6 Hz, 2H), 7.77 (t, J =7.6 Hz, 1H) 8.17 (dd, J =1.6, 8.8 Hz 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 54.6, 130.1, 131.0, 134.9, 136.3, 165.4, 190.0; FABMS (NBA) m/z: 194 (M-Cl<sup>-</sup>)<sup>+</sup>; FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 3441, 2840, 1739, 1688, 1597, 1274, 1217, 684

【0199】

参考例 24 6 h の製造

【0200】

【化26】



【0201】

参考例 23 と同様にして対応するオキサゾールから目的化合物 (6 h) を得た。

【0202】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CD<sub>3</sub>OD): δ 3.77(s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.1~7.5 (m, 7H, Ar-H), 8.14 (d, J =7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100M Hz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 54.5, 584, 71.5, 116.2, 127.8, 128.7, 129.3, 129.7, 133.6, 137.7, 165.8, 166.0, 187.9; FABMS (NBA) m/z: 300 (M-Cl<sup>-</sup>)<sup>+</sup>; FT-IR ν<sub>max</sub> (KBr): 3445, 2969, 1759, 1685, 1603, 1509, 1276, 1254, 1222, 1176, 1075, 832, 743, 697.

【0203】

参考例 25-29 6 i - 6 m の製造

【0204】

【化27】



【0205】

参考例 23 と同様な操作を行うことにより 6 i - 6 m を製造した。

【0206】

尚、各化合物の構造は、以下の通りとなる。

6 i : R = p-メチルフェニル

6 j : R = m-メチルフェニル

6 k : R =  $\beta$ -ナフチル

6 l : R = 2-フリル

6 m : R = p-プロモフェニル

【0207】

各化合物の機器データを以下に示す。

【0208】

6 i

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 7.42 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  21.8, 54.5, 58.7, 130.7, 131.2, 132.4, 148.0, 165.6, 189.3; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2995, 2826, 2626, 1739, 1685, 1604, 1505, 1434, 1276, 1220, 1179, 1074, 968, 942, 863.

【0209】

6 j

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.45 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 7.4~7.6 (2H, Ar-H), 7.9~8.0 (2H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  21.3, 54.6, 58.8, 128.3, 130.0, 131.2, 135.0, 137.0, 140.3, 165.5, 190.1; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3004, 2813, 2626, 1737, 1685, 1602, 1511, 1434, 1275, 1228, 1168, 1072, 948, 889, 866, 785, 685.

【0210】

6 k

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.75 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.6~7.75 (2H, Ar-H), 7.9~8.15 (4H, Ar-H), 8.82 (1H, s, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  54.6, 58.7, 125.0, 128.5, 129.0, 129.9, 131.0, 131.2, 132.2, 133.8, 134.3, 137.8, 165.6, 189.9; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3440, 2819, 1739, 1688, 1622, 1594, 1502, 1434, 1280, 1236, 1174, 1008, 937, 811, 760.

【0211】

6 l

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.82 (s, 3H), 5.78 (s, 1H), 6.80 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.0$  Hz, Ar-H), 7.71 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, Ar-H), 8.00 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  54.7, 58.4, 114.6, 124.1, 151.2, 151.3, 165.5, 177.1; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3430, 2973, 2637, 1752, 1679, 1590, 1570, 1504, 1464, 1404, 1285, 1252, 1155, 1088, 1079, 1036, 1023, 991, 951, 910, 876, 841, 769.

【0212】

6 m

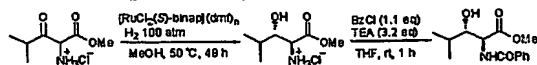
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 7.79 (2H, Ar-H), 8.05 (2H, Ar-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  54.7, 58.9, 131.5, 132.6, 133.4, 133.9, 165.2, 189.3; FT-IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2810, 1738, 1689, 1586, 1497, 1433, 1405, 1275, 1213, 1176, 1134, 1175, 966, 940, 864, 816, 764, 676.

【0213】

実施例 1  $\beta$ -ヒドロキシー  $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造

【0214】

【化 28】



【0215】

アルゴン雰囲気下、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$  (10.1mg) と (S)-BINAP (25.3mg) および DMF 400  $\mu\text{L}$  をシュレンクチューブ中で混合した。この混合溶液を脱気後、100°C で10分攪拌した。室温にした後、赤茶色の触媒は50°C 2.5 時間で減圧乾燥した。参考例 2 で製造した 1-メトキシカルボニル-3-メチル-2-オキソブチル-アンモニウム；クロリド (169.2mg) をメタノール (2.0mL) に溶解、脱気後、触媒溶液にアルゴン置換したカニユーラで加えた。(残渣はメタノール 1.0mL で洗浄し、同様に加えた。) 溶液は50°C、水素 (100 atm) 中 48 時間攪拌した。それから反応液を濃縮することにより目的物を得た。

得られた粗物は、ベンゾイル化した後、機器分析することにより de 及び ee を決定した。de は、 $^1\text{H}$  NMR により決定し、ee は、HPLC により決定した。

#### 【0216】

##### ベンゾイル化

得られた粗物をテトラヒドロフラン (1.7mL) に溶解した。続いてベンゾイルクロライド (110  $\mu\text{L}$ ) と トリエチルアミン (380  $\mu\text{L}$ ) を0°C で溶液に加えた。室温で1時間攪拌後、反応液を水と酢酸エチルとヘキサンで反応停止を行った。つづいて分液後、有機層を 1mol/L 塩酸溶液で洗浄、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、乾燥、濃縮を行った。続いてこの粗物をシリカゲルクロマトグラフ (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) で分取精製し、目的物 (162.1mg, 2 steps 71 %, de 98%, 56 %ee) を得た。

#### 【0217】

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/ $i$ PrOH (85 : 15, 0.5 mL/min), Retention time for (2R,3R) : 10.6 min, for (2S, 3S) : 15.6 min.

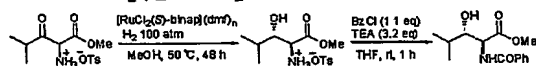
$[\alpha]_D^{25} + 35.4$  (0.99,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat) 3417, 2962, 1747, 1633, 1538, 1455, 1372, 1062, 1011  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.77 (sep,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.62 (dt,  $J = 3.3, 8.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.97 (dd,  $J = 3.3, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 7.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.44–7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.52–7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.82–7.85 (m, 2H, Ar-H); HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ : 266.1392 ( $\text{M}^+ + 1$ ). Found: 266.1408.

#### 【0218】

##### 実施例 2

#### 【0219】

##### 【化29】



#### 【0220】

原料の塩酸塩を参考例 22 で製造したトシル酸塩に変え、触媒の使用量を 6.7 mol% とした以外は実施例 1 と同様の操作を行うことにより目的物を得た。(収率: 72% (2 ステップ合計)、de : 94%、ee : 22%)

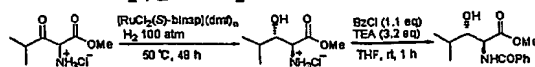
#### 【0221】

##### 実施例 3-11 溶媒の効果

溶媒を種々変更した以外は実施例 1 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。尚、触媒の使用量は、基質に対して 3.8–4.6 mol% の範囲で行った。又、収率は 2 ステップの合計で示した。

#### 【0222】

##### 【化30】



#### 【0223】

##### 表 4

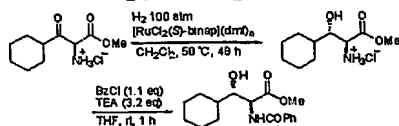
実施例 No.	溶媒	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
3	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	>99	70
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38	98	95
5	n-PrOH	69	98	69
6	n-PrOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92	98	82
7	n-PrOH/THF	91	95	81
8	i-PrOH	81	98	81
9	i-PrOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72	95	80
10	2-BuOH	91	91	74
11	(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	84	91	57

## 【0224】

## 実施例 12

## 【0225】

## 【化31】



## 【0226】

基質を参考例1で製造した2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソ-エチル-アンモニウム；クロリドに変え、溶媒を塩化メチレンに変えた以外は実施例1と同様の操作を行うことにより、目的物を得た。(収率: 84% (2ステップ合計)、d e: 95%、e e: 96%)

## 【0227】

$[\alpha]_D^{26} + 35.5$  (1.07, CHCl<sub>3</sub>); mp 94 - 97 °C; IR (KBr) 3545, 3493, 3281, 2927, 2854, 1739, 1630, 1542, 1363, 1230, 1209 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 - 1.30 (m, 5H, cyclohexyl-H), 1.42 - 1.51 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.65 - 1.84 (m, 4H, cyclohexyl-H), 2.03 - 2.06 (m, 1H, cyclohexyl-H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CHOH), 3.68 (dt, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H, CHOH), 3.82 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.97 (dd, J = 3.2, 7.6 Hz, 1H, CHNH), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, NH), 7.44 - 7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.51 - 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.82 - 7.84 (m, 2H, Ar-H); HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 306.1705 (M<sup>+</sup> + 1). Found: 306.1724.

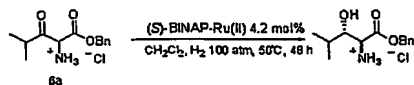
HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/<sup>i</sup>PrOH (85 : 15, 0.5 mL/min), Retention time for (2R,3R) : 11.2 min, for (2S, 3S) : 15.3 min.

## 【0228】

## 実施例 13

## 【0229】

## 【化32】



## 【0230】

アルゴン雰囲気下、[RuCl<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]<sub>2</sub> (10.3 mg)と (S)-BINAP (27.3 mg)および DMF 400 μLを シュレンクチューブ中で混合した。この混合溶液を脱気後、100°Cで10分攪拌した。室温にした後、赤茶色の触媒は50°C 2.5 時間で減圧乾燥した。6 a (271.8 mg) を塩化メチレン(2.5 mL)に溶解、脱気後、触媒溶液にアルゴン置換したカニューラで加えた。(残渣は塩化メチレンで0.5mlで洗浄し、同様に加えた。)溶液は50°C、水素 (100 atm) 中

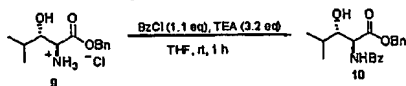


48時間撈拌した。それから反応液を濃縮し、目的物を得た。

得られた粗物は、ベンゾイル化した後、機器分析することにより de 及び ee を決定した。de は、 $^1\text{H}$  NMR により決定し、ee は、HPLC により決定した。

【0231】

【化33】



【0232】

ベンゾイル化

得られた粗物をテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解した。続いてベンゾイルクロライド (130  $\mu\text{L}$ ) とトリエチルアミン (440  $\mu\text{L}$ ) を 0°C で溶液に加えた。室温で1時間撈拌後、反応液を水と酢酸エチルとヘキサンで反応停止を行った。続いて分液後、有機層を 1mol/L 塩酸で洗浄、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、乾燥、濃縮を行った。続いてこの粗物をシリカゲルクロマトグラフ (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) で分取精製し、目的物を得た。(収率: 87% (2ステップ合計)、de: >99%、ee: 96%)

【0233】

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/i-PrOH (90:10, 0.5 mL/min), Retention time for (2R, 3R): 21.6 min, for (2S, 3S): 30.3 min.

$[\alpha]_D^{24} +33.9$  (1.00,  $\text{CDCl}_3$ ); mp 95.5 – 96°C; IR (KBr) 3414, 2961, 2935, 2858, 1749, 1647, 1519, 1192, 1064  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.71 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CHOH), 3.63 (dt, J = 3.1, 8.4 Hz, 1H, CHOH), 4.99 (dd, J = 3.3, 7.3 Hz, 1H, CHNH), 5.23 (d, J = 12 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.29 (d, J = 12 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H, CHNH), 7.34 – 7.39 (m, 5H, Ar-H), 7.43 – 7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.52 – 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.81 – 7.83 (m, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.9, 19.0, 31.5, 56.2, 67.6, 78.9, 127.2, 128.4, 128.6, 128.7, 132.0, 133.4, 134.9, 167.5, 170.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ : 342.1705 ( $M^+ + 1$ ). Found: 342.1682. Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 70.26; H, 6.82; N, 4.06.

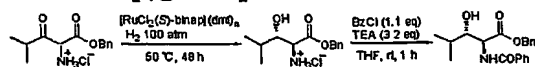
【0234】

実施例 14 – 16 溶媒の効果

溶媒の種類及び触媒の使用量を変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。

【0235】

【化34】



【0236】

表 5

実施例 No.	溶媒	触媒 (mol%)	収率 (%)	de (%)	ee (%)
14	n-PrOH	4.1	83	93	79
15	i-PrOH	4.2	94	95	76
16	Ph-Cl	6.2	85	67	86

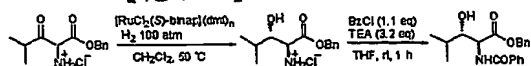
【0237】

## 実施例 17-20 反応時間の検討

反応時間を変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。尚、触媒の使用量は、基質に対して 3.9-4.1 mol% の範囲で行った。又、収率は 2 ステップの合計で示した。

【0238】

【化35】



【0239】

表 6

実施例 No.	反応時間 (時間)	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
17	24	88	>99	92
18	13	81	>99	98
19	6	84	>99	98
20	3	55	89	98

【0240】

## 実施例 21

溶媒をジクロロエタン ((CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>) に変更し、反応温度を 100 °C に変更し、反応時間を 3 時間に変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。(収率: 90% (2 ステップ合計)、d e: 93%、e e: 92%)

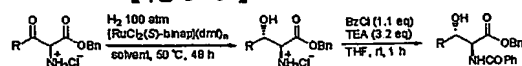
【0241】

## 実施例 22-32

基質及び溶媒を変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。

【0242】

【化36】



【0243】

表 7

実施例 No.	R	溶媒	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
22	n-Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88	87	74
23	n-Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /n-PrOH	88	64	78
24	n-Pr	n-PrOH	53	81	58
25	t-Bu	n-PrOH	89	92	79
26	c-Pen	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	77	96	56
27	c-Pen	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /n-PrOH	82	97	94
28	c-Pen	n-PrOH	85	95	95
29	c-Hex	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85	99	94
30	c-Hex	n-PrOH	80	96	54
31	c-Hep	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94	94	79
32	c-Hep	n-PrOH	86	94	97

## 【0244】

R = n-Pr

$[\alpha]_D^{22} +14.8$  (1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); mp 97 - 99°C; IR (KBr) 3354, 2958, 2867, 1737, 1629, 1578, 1534, 1254, 1221  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.28 - 1.56 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.29 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CHOH), 4.05 - 4.10 (m, 1H, CHOH), 4.93 (dd,  $J = 3.2, 6.8$  Hz, 1H, CHNH), 5.21 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.31 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CHNH), 7.26 - 7.56 (m, 8H, Ar - H), 7.82 - 7.84 (m, 2H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 18.9, 35.3, 58.3, 67.7, 73.1, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 132.1, 133.3, 134.9, 168.0, 170.3; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ : 342.1705 ( $M^+ + 1$ ). Found: 342.1699.

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/ $^i\text{PrOH}$  (90 : 10, 0.5 mL/min), Retention time for (2R, 3R) : 26.6 min, for (2S, 3S) : 32.3 min.

## 【0245】

R = t-Bu

$[\alpha]_D^{22} +23.9$  (1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat) 3373, 3064, 3033, 2958, 2908, 2872, 1731, 1644, 1538, 1487, 1177, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 3.33 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, CHOH), 3.67 (dd,  $J = 3.2, 9.6$  Hz, 1H, CHOH), 5.02 (dd,  $J = 3.2, 7.6$  Hz, 1H, CHNH), 5.20 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.24 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.10 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CHNH), 7.34 - 7.40 (m, 5H, Ar - H), 7.43 - 7.47 (m, 2H, Ar - H), 7.51 - 7.55 (m, 1H, Ar - H), 7.78 - 7.81 (m, 2H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.0, 35.4, 54.5, 67.6, 81.1, 127.1, 128.5, 128.6, 132.0, 133.4, 134.6, 167.3, 171.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ : 356.1862 ( $M^+ + 1$ ). Found: 356.1827.

HPLC analysis using CHIRALPAK AD and hexane/ $^i\text{PrOH}$  (90 : 10, 1.0 mL/min), Retention time for (2S, 3S) : 17.8 min, for (2R, 3R) : 26.8 min,

## 【0246】

R = Cyclopentyl

$[\alpha]_D^{24} +20.5$  (1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); mp 109 - 111°C; IR (KBr) 3414, 3342, 2938, 2867, 1746, 1644, 1521, 1488, 1195  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 - 1.88 (m, 9H, cyclopentyl - H), 2.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CHOH), 3.78 (dt,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H, CHOH), 4.92 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H, CHNH), 5.21 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.31 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, CHNH), 7.34 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 7.43 - 7.47 (m, 2H, Ar - H), 7.51 - 7.56 (m, 1H, Ar - H), 7.81 - 7.84 (m, 2H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.1, 25.5, 29.0, 29.8, 43.5, 57.3, 67.5, 78.0, 127.2, 128.4, 128.6, 132.0, 133.4, 135.0, 167.6, 170.5; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ : 368.1862 ( $M^+ + 1$ ). Found: 368.1870.

HPLC analysis using CHIRALPAK AD and hexane/ $^i\text{PrOH}$  (90 : 10, 1.0 mL/min), Retention time for (2R, 3R) : 25.2 min, for (2S, 3S) : 28.9 min.

## 【0247】

R = cyclohexyl

mp 125 - 127 °C; IR (KBr) 3403, 2929, 2849, 1742, 1647, 1521, 1483, 1211  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 - 1.78 (m, 10 H, cyclohexyl -  $\text{CH}_2$ ), 1.99 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CHC(OH)CHNH), 2.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, CHOH), 3.66 (dt,  $J = 3.2, 8.8$  Hz, 1H, CHOH), 4.99 (dd,  $J = 2.9, 7.3$  Hz, 1H, CHNH), 5.18 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.34 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CHNH), 7.32 - 7.56 (m, 8H, Ar - H), 7.81 - 7.83 (m, 2H, Ar - H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.6, 26.1, 29.0, 29.2, 40.9, 55.7, 67.5, 77.9, 127.2, 128.5, 128.6, 131.9, 133.5, 135.0, 167.4, 170.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ : 382.2018 ( $M^+ + 1$ ). Found: 382.

1993.

HPLC analysis using CHIRALPAK AD and hexane/<sup>i</sup>PrOH (90 : 10, 1.0mL/ min), Retention time for (2R, 3R) : 18.7 min, for (2S,3S) : 32.2 min.

【0248】

R = cycloheptyl

$[\alpha]_D^{25} + 12.9$  (1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat) 3418, 3064, 3033, 2925, 2854, 1734, 1646, 1539, 1190, 1082 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.24 - 1.64 (m, 11H, cycloheptyl - H), 1.76 - 1.89 (m, 2H, cycloheptyl - H), 2.79 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H, CHO H), 3.70 (dt, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H, CHOH), 5.01 (dd, J = 3.2, 7.2 Hz, 1H, CHNH), 5.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, CHNH), 7.32 - 7.40 (m, 5H, Ar - H), 7.42 - 7.46 (m, 2H, Ar - H), 7.51 - 7.55 (m, 1H, Ar - H), 7.80 - 7.82 (m, 2H, Ar - H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.1, 26.2, 28.2, 28.9, 30.6, 42.3, 55.8, 67.5, 77.6, 127.2, 128.5, 128.6, 131.9, 133.5, 135.0, 167.4, 170.9; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 396.2175 (M<sup>+</sup> + 1). Found: 396.2195.

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/<sup>i</sup>PrOH (90 : 10, 0.5 mL/ min), Retention time for (2R, 3R) : 30.5 min, for (2S, 3S) : 34.7 min.

【0249】

実施例 33-43

基質を参考例 1 で製造した 2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソ-エチル-アンモニウム; クロリドに変え、種々反応条件を検討した。

【0250】

転化率は、反応液を HPLC で分析し、基質と生成物のピーク面積を以下の式に当てはめることにより算出した値を意味する。尚、式中の、4.37 という数字は、測定波長における基質と生成物の感度比を補正するために用いた値である。

転化率 = 生成物の面積 / (生成物の面積 + 基質の面積 / 4.37) × 100

【0251】

転化率の分析条件

分析方法: HPLC (島津 LC10Avp)、逆相アイソクラチック分析

カラム: L-column ODS (化学物質評価技術研究機構)  $\phi$  4.6mm × 250mm + CAPCELLPAKSCX UG80 (株式会社 資生堂)  $\phi$  4.6mm × 250mm

移動相: MeCN / 100mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 緩衝溶液 = 2 / 8 (v/v)

流速: 1.0ml/min.

検出: UV215nm

保持時間: 基質 21.8min、生成物 23.4min.

【0252】

ee は、生成物をベンゾイル化した化合物を HPLC で分析することにより決定した。

ee の分析条件

分析方法: HPLC (島津 LC10Avp)、順相アイソクラチック分析

カラム: CHIRALCEL OD-H (ダイセル化学工業株式会社)

移動相: n-Hexane / イソプロピルアルコール = 85/15 (v/v)

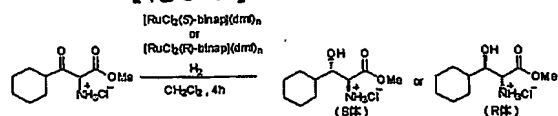
流速: 0.5ml/min.

検出: UV254nm

保持時間: R 体 11.2min、S 体 15.3min.

【0253】

【化37】



【0254】

表 8

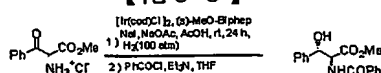
実施例 No.	圧力 (kgf. cm <sup>-2</sup> )	反応温度 (°C)	触媒		転化率 (%)	e e (%)	立体 (R or S)
			mol%	立体			
33	30	50	4	S	95	—	—
34	30	50	4	R	98	95.3	R
35	20	50	4	R	95	96.8	R
36	10	50	4	R	90	97.1	R
37	30	90	5	S	99	95.1	S
38	30	70	5	S	98	95.2	S
39	30	50	5	S	97	96.4	S
40	30	50	5	S	98	96.7	S
41	30	50	0.5	R	92	94.8	R
42	30	50	0.1	R	90	82.6	R
43	30	50	0.01	R	84	—	—

## 【0255】

実施例 44 [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> - (S)-MeO-Biphep-NaI を触媒とする製造法。

## 【0256】

## 【化38】



## 【0257】

[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5mg, 0.0037mmol)、(S)-MeO-Biphep (5.8mg, 0.01mmol) 及びヨウ化ナトリウム (2.3mg, 0.015mmol) を塩化メチレン (1.0mL) に加えた溶液を凍結融解法 (freeze-thaw method) により脱気した。溶液をアルゴン雰囲気下、室温で、10分攪拌した。得られた黄色の触媒を真空下乾燥した。該触媒に参考例 23 で製造した 6g (57.4mg, 0.25mmol)、酢酸ナトリウム (20.5mg, 0.25mmol) 及び脱気した酢酸 (1.2mL) をアルゴン雰囲気下で加えた。混合溶液を室温下、水素圧 100 気圧で攪拌した。24 時間攪拌した後、反応溶液を 1mol/L 塩酸 (3.0mL) に加え、ジエチルエーテル 5mL で洗浄した。得られた水層を 40℃ 以下で減圧下濃縮乾固し、残渣に無水エタノールを加えて粉碎した。白色固体を濾去し、得られた透明の濾液は減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (3mL) に溶解し、ベンゾイルクロリド (35.2mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (75.9mg, 0.75mmol) を 0℃ にて加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水及び酢酸エチル (10mL) を加えた。有機層を、1mol/L 塩酸 (5mL)、飽和重曹水 (5mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、沈殿物を濾去した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) に付し、N-ベンゾイル体 (57.8mg, 0.19mmol, 77%, >99%de, 89.6%ee) を無色固体として得た。

## 【0258】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ; 3.79 (3H, s), 4.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 3.6, 6.8 Hz), 5.40 (1H, dd, J = 3.6, 5.6 Hz), 6.87 (1H, brd), 7.2~7.4 (5H, m, Ar-H), 7.4~7.5 (2H, m, Ar-H), 7.5~7.6 (1H, m, Ar-H), 7.7~7.8 (2H, m, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 52.6, 59.4, 75.1, 125.9, 127.1, 128.0, 128.3, 128.6, 132.1, 133.0, 139.1; FT-IR, ν<sub>max</sub> (KBr): 3338, 1744, 1644, 1525, 1229, 1173, 693. ; FABMS (NBA) m/z: 300 (M+1); HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane-iPr OH (85:15, 1.0 ml/min), Retention time for (2R,3R): 8.6 min, for (2S,3S): 12.0 min

## 【0259】

実施例 45-49

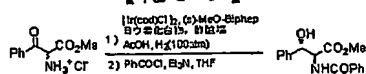
添加物（ヨウ素化合物）、酢酸塩、温度及び反応時間を変更した以外は実施例 44 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。

尚、触媒の使用量は、基質に対してイリジウムの使用量として 3 mol % であり、(S)-MeO-Biphep の使用量は、イリジウムの使用量に対して 1.33 当量 (4/3) である。

又、表中、ヨウ素化合物の量は、イリジウムの使用量に対する当量数を表し、酢酸塩の量は、基質に対する当量数を表し、TBAI は、ヨウ化テトラ n-ブチルアンモニウムを意味する。

【0260】

【化39】



【0261】

表 9

実施例 No.	ヨウ素化合物 種類	量	酢酸塩 種類	量	温度 (°C)	時間 (h)	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
45		0	AcONa	1	室温	3	79	>99	77
46	TBAI	2	AcONa	1	室温	24	77	>99	87
47	KI	2	AcOK	1	室温	24	57	96	87
48	NaI	2	AcONa	1	40	24	79	96	87
49	TBAI	1.1	AcONa	1	室温	24	83	>99	87

【0262】

実施例 49-56

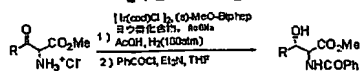
基質、添加物（ヨウ素化合物）、温度及び反応時間を変更した以外は実施例 44 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。

尚、基質の使用量：イリジウムの使用量：(S)-MeO-Biphep の使用量：添加物（ヨウ素化合物）の使用量 = 100 : 3 : 4 : 6 であり、酢酸塩（酢酸ナトリウム）は、基質に対して 1 当量使用した。

表中、OBn はベンジルオキシを、Ph はフェニルを、Me はメチルを、 $\beta$ -Nap は  $\beta$ -ナフチルを意味する。

【0263】

【化40】



【0264】

表 10

実施例 No.	R	ヨウ素化合物 種類	温度 (°C)	時間 (h)	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
49	p-OBn-Ph	TBAI	室温	48	51		90
50	p-Me-Ph	TBAI	室温	48	64	>99	86
51	p-OBn-Ph	NaI	30	96	64		93
52	p-Me-Ph	NaI	30	96	76	>99	94
53	m-Me-Ph	NaI	30	96	93	>99	87
54	$\beta$ -Nap	NaI	30	96	95	97	86
55	p-Br-Ph	NaI	30	96	87	>99	75
56	i-Pr	NaI	30	96	50	>99	82

## 【0265】

## 実施例 57-74

実施例 44 の配位子を (s)-BINAP に変更し、種々条件を変えて目的化合物を製造した。  
収率は 2 ステップの合計で示した。

尚、基質の使用量：イリジウムの使用量：(s)-BINAP の使用量 = 100 : 3 : 4 である。

表中、添加物の量は、イリジウムの使用量に対する当量数を表し、酢酸塩の量は、基質に対する当量数を表し、又、溶媒の種類は、以下の記号を意味する。

- A エタノール
- B n-プロパノール
- C i-プロパノール
- D メタノール：ベンゼン = 1 : 2
- E n-プロパノール：テトラヒドロフラン = 1 : 2
- F i-プロパノール：酢酸 = 1 : 1
- G テトラヒドロフラン：酢酸 = 1 : 1
- H 酢酸

又、Phta は、フタルイミドを意味し、TBAB は、臭化テトラ n-ブチルアンモニウムを意味する。

## 【0266】

## 【化 41】

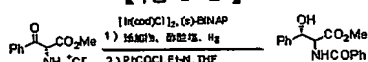



表 11

実施例 No.	溶媒	添加物 種類 量	酢酸塩 種類 量	圧力 atm	時間 (h)	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
57	A	0	0	100	48	87	86	41
58	B	0	0	50	48	84	88	50
59	C	0	0	100	48	83	88	58
60	D	0	0	50	48	81		40
61	E	0	0	100	48	37	92	66
62	H	0	AcONa 1	100	48	83	98	69
63	H	0	AcONa 1	100	48	79	>99	69
64	H	0	AcONa 1	100	3	90	>99	69
65	H	0	AcONH <sub>4</sub> 1.1	100	3	66	98	68
66	H	0	AcOLi 1.1	100	3	58	>99	69
67	H	0	AcONa 3	100	3	79	96	68
68	F	0	AcONa 1	100	48	58	86	57
69	G	0	AcONa 1	100	48	57	97	54
70	H	Phta 2	AcONa 1	100	3	79	>99	69
71	H	TBAI 2	AcONa 1	100	3	32	>99	78
72	H	TBAI 2	AcONa 1	100	12	65	>99	79
73	H	TBAI 2	AcONa 1	100	24	70	>99	79
74	H	TBAB 2	AcONa 1	100	24	65	>99	75

## 【0267】

## 実施例 75

配位子を (S)-T-BINAP に変えた以外は、実施例 64 と同様の操作を行うことにより目的



物を得た。(収率：85% (2ステップ合計)、de：>99%、ee：71%)

【産業上の利用可能性】

【0268】

本発明により、医・農薬の中間体として有用である光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を効率的に製造することができる。



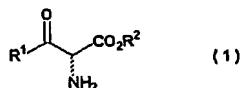
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 医・農薬の中間体として有用である光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体の効率的な製造方法を提供する。

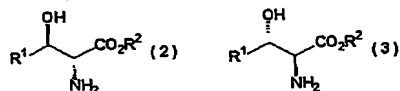
【解決手段】 式 (1)

【化 1】



[式中、 $\text{R}^1$  は、置換若しくは無置換の  $\text{C}_{1-20}$  アルキル基又は置換若しくは無置換の  $\text{C}_{4-12}$  芳香族基を意味し、 $\text{R}^2$  は、置換若しくは無置換の  $\text{C}_{1-20}$  アルキル基又は置換若しくは無置換の  $\text{C}_{4-12}$  芳香族基を意味する。] で表される  $\alpha$ -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式 (2) 又は式 (3)

【化 2】



[式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、前記と同じ意味を示す。] で表される光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 4 2 6 2 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 9 8 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

氏 名

日産化学工業株式会社